



Кількісне визначення метанолу та пропанолу-2 в настойках та екстрактах методом парофазної газової хроматографії порівняно з методом випаровування рідини в інжекторі

Т. В. Панасенко¹, Л. О. Омелянчик¹, Н. В. Кандибей², А. І. Ярошенко^{1,3}

¹Запорізький національний університет, Україна, ²ПрАТ Фармацевтична фабрика «ВІОЛА», м. Запоріжжя, Україна,

³Запорізький державний медичний університет, Україна

Мета роботи – порівняння чутливості методик визначення метанолу та пропанолу-2 в настойках та екстрактах.

Матеріали та методи. Застосували два запропонованих ДФУ методи визначення цих речовин у рідких лікарських засобах: парофазну газову хроматографію (метод А) і звичайну газову хроматографію (метод Б) із класичним способом введення проби. Дослідження виконали на одних із найбільш популярних лікарських препаратах на основі етанольних екстрактів лікарської рослинної сировини: настойки ехінацеї (Tinctura Echinaceae), глоду (Tinctura Crataegi) і пустирника (Tinctura Leonuri). Усі препарати виготовлені на фармацевтичній фабриці «ВІОЛА» (м. Запоріжжя, Україна). Аналізи субстанцій здійснені на газовому хроматографі Agilent 7890B (США) разом з парофазним пробовідбірником DANI HSS 86.50 Plus (Італія). Речовини розділені на колонці J&W Agilent DB-624 (США). Протягом дослідження здійснили кількісне визначення метанолу і пропанолу-2 в настойках та екстрактах методами парофазної газової хроматографії та випаровуванням рідини в блоці введення проб (звичайна інжекція), порівняли чутливість обох методик за показниками сигнал-шум. Встановили статистичні параметри результатів (середнє значення, похибка, дисперсія).

Результати. Встановили, що вміст метанолу та пропанолу-2 в настойках не перевищує допустимий рівень, який становить 0,05 %. Однак визначили, що метод звичайної газової хроматографії не може дати інформацію про вміст пропанолу-2 у препаратах через його дуже низьку кількість, а парофазна газова хроматографія дала змогу визначити концентрацію цього компонента. Порівняли значення сигнал-шум для обох методів. Встановили, що парофазна газова хроматографія має вищі значення сигнал-шум.

Висновки. Метод парофазної газової хроматографії є чутливішим для визначення летких домішок у рідких лікарських засобах, ніж звичайна газова хроматографія з класичним способом введення проби.

Количественное определение метанола и пропанола-2 в настойках и экстрактах с помощью метода парофазной газовой хроматографии в сравнении с методом испарения жидкости в инжекторе

Т. В. Панасенко, Л. О. Омелянчик, Н. В. Кандибей, А. И. Ярошенко

Цель работы – сравнение чувствительности методик определения метанола и пропанола-2 в настойках и экстрактах.

Материалы и методы. Использованы два предложенных ГФУ метода определения данных веществ в жидких лекарственных средствах: парофазная газовая хроматография (метод А) и обычная газовая хроматография (метод Б) с классическим способом введения пробы. Исследования выполнены на одних из самых популярных лекарственных препаратах на основе этанольных экстрактов лекарственного растительного сырья: настойки эхинацеи (Tinctura Echinaceae), боярышника (Tinctura Crataegi) и пустырника (Tinctura Leonuri). Все использованные препараты изготовлены на фармацевтической фабрике «ВІОЛА» (г. Запорожье, Украина). Аналитические субстанции проведены на газовом хроматографе Agilent 7890B (США) вместе с парофазным пробоотборником DANI HSS 86.50 Plus (Италия). Вещества разделены на колонке J&W Agilent DB-624 (США). В ходе исследования провели количественное определение метанола и пропанола-2 в настойках и экстрактах с помощью методов парофазной газовой хроматографии и испарения жидкости в блоке введения проб (обычная инъекция), сравнили чувствительность обеих методик по показателям сигнал-шум. Определены статистические параметры результатов (среднее, погрешность, дисперсия).

Результаты. Содержание метанола и пропанола-2 в настойках не превышает допустимый уровень, который составляет 0,05 %. Отмечено, что метод обычной газовой хроматографии не способен дать информацию о содержании пропанола-2 в препаратах из-за его низкого содержания, а парофазная газовая хроматография позволила определить концентрацию данного компонента. Показано, что парофазная газовая хроматография имеет более высокие значения сигнал-шум.

Выводы. Метод парофазной газовой хроматографии является более чувствительным для определения летучих примесей в жидких лекарственных средствах, чем обычная газовая хроматография с классическим способом введения пробы.

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/133522>

УДК: 547.261:547.263:542.61:549.091.5
DOI: 10.14739/2409-2932.2018.2.133522

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2018. – Т. 11, № 2(27). – С. 153–157

Ключові слова: метанол, пропанол-2, ізопропанол, леткі домішки, парофазна газова хроматографія, газорідинна хроматографія, чутливість.

E-mail: brokencdd13@yahoo.com

Надійшла до редакції: 19.04.2018 // Після доопрацювання: 07.05.2018 // Прийнято до друку: 11.05.2018

Ключевые слова: метанол, пропанол-2, изопропанол, летучие примеси, парофазная газовая хроматография, газожидкостная хроматография, чувствительность.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2018. – Т. 11, № 2(27). – С. 153–157

Quantitative determination of methanol and propanol-2 in tinctures and extracts using head-space gas chromatography in comparison with method of vaporization of liquid in GC inlet

T. V. Panasenko, L. O. Omelyanchuk, N. V. Kandybei, A. I. Yaroshenko

The aim of this work was to compare sensitivity of methods for determination of methanol and propanol-2 contents in tinctures and extracts.

Materials and methods. Two methods suggested in the State Pharmacopoeia of Ukraine for determination of the above mentioned compounds in liquid medicines were used, specifically: head-space gas-chromatography (method A) and classic gas chromatography (method B) with common injection technique. The research was conducted on one of the most popular medicinal products based on ethanol extracts of herbal drugs: echinacea (*Tinctura Echinaceae*), hawthorn (*Tinctura Crataegi*), and motherwort tinctures (*Tinctura Leonuri*). All medicines used were manufactured at pharmaceutical factory "VIOLA" (Zaporizhzhia, Ukraine). Substance analysis was held on gas chromatograph Agilent 7890B (USA) coupled to head – space sampler DANI HSS 86.50 Plus (Italy). Compounds were separated on J&W Agilent DB-624 (USA) column. In the study quantitative contents of methanol and propanol-2 were evaluated in tinctures and extracts using methods of head – space gas chromatography and liquid evaporation in the GC inlet (common injection technique), sensitivities of both methods were compared due to signal-to-noise levels. Statistical parameters of the obtained results were assessed (average, error, variance).

Results. The results demonstrated that methanol and propanol-2 contents in tinctures did not exceed the limit value, which is set to 0.05 %. However, it was showed that classic gas chromatography is not able to give information about amounts of propanol-2 in substances, while head-space chromatography has determined concentration of this compound in all examined tinctures. It was determined that head-space GC has higher signal-to-noise levels.

Conclusions. Considering all shown results and their discussion, it was concluded that method of head – space GC is more sensitive for determination of volatile impurities in liquid medicinal products than classic gas chromatography with common injection technique.

Key words: methanol, propanol-2, volatile impurities, gas chromatography, gas-liquid chromatography, sensitivity.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2018; 11 (2), 153–157

Препарати на основі лікарської рослинної сировини (ЛРС) можуть мати широкий спектр дії, оскільки багато рослин містять різноманітні біологічно активні речовини. Одними з найбільш популярних лікарських засобів на основі ЛРС є настойки та екстракти, що виготовляються за допомогою процесів етанольної екстракції біологічно активних речовин (БАР).

Етиловий спирт може містити залишкові кількості летких домішок (ацетальдегід, пропальдегід, метанол, пропанол, ізопропанол, бутанол, бензол тощо), які в кількостях, що перебільшують допустиму межу, можуть шкодити здоров'ю.

Одними з найбільш токсичних сполук, що можуть залишатися в настойках після екстракції, є метанол і пропанол-2. Метанол може викликати підвищення рівня кислотності в організмі, пошкодження сітківки ока аж до сліпоти, пошкодження кори головного мозку та смерть [1]. Пропанол-2 здатний викликати гіпотонію та кому. Вміст цих речовин у лікарських препаратах не має перевищувати 0,05 % [2].

Щоб впевнитися, що шкідливі домішки відсутні у препаратах, застосовують метод газової хроматографії, який дає змогу знаходити слідові кількості цих небезпечних речовин.

Досконалішим методом є парофазна газова хроматографія, принцип якої полягає в попередній екстракції летких компонентів із рідкої або твердої проби (утворення парової фази) і наступним їхнім введенням у систему газового хроматографа. Це дає змогу підвищити

чутливість визначення летких компонентів у пробі та значно розширює можливості газохроматографічної системи.

Так, одним із найпоширеніших варіантів використання HSS є визначення залишкових кількостей органічних розчинників, зокрема таких небезпечних, як бензол, діоксан, етиленгліколь, ксилени тощо [2,3]. Увесь час ці методи модифікуються та оновлюються для спрощення проведення аналізу комплексних сумішей. Популярності набуває детектування сполук за допомогою мас-спектрометричного детектора [4].

Широко застосовують метод для кількісного визначення вмісту етанолу на інших спиртів у зразках плазми крові. Наприклад, в одному з досліджень наведено відомості щодо кількісного визначення етанолу у крові, використовуючи як внутрішній стандарт пропанол, який дає змогу досягти більшої точності [5].

Дослідники також рекомендують використовувати метод для пошуку отруйних речовин у твердих відходах. Наприклад, можна визначати акрилонітрил та інші сполуки в синтетичній гумі та пластику [6].

Стрімко розвивається напрям застосування HSS у біологічному аналізі. Наприклад, розроблено спосіб детекції ознак раку легенів, використовуючи парофазну газову хроматографію [7]. За леткими сполуками вмісту видиху з легенів людини вчені можуть заздалегідь визначати початок захворювання. Інший варіант – ідентифікація паразитичних мікроорганізмів у легенях на основі виділення ними летких сполук (кетони, альдегіди спирти

тощо) [8]. Тому кількісне визначення метанолу та пропанолу-2 в настойках, екстрактах методом парофазної газової хроматографії є актуальним.

Мета роботи

Порівняння чутливості методик визначення метанолу та пропанолу-2 в настойках та екстрактах.

Матеріали і методи дослідження

Об'єкти дослідження, розчинники та обладнання

Об'єкти дослідження – настойки ехінацеї (*Tinctura Echinaceae*), глоду (*Tinctura Crataegi*) і пустирника (*Tinctura Leonuri*). Всі використані препарати виготовлені на фармацевтичній фабриці «Віола» (м. Запоріжжя, Україна). Як розчинник використовували воду, як внутрішній стандарт – пропанол-1.

Аналітичне обладнання: газовий хроматограф Agilent 7890B (США) разом із парофазним пробовідбірником DANI HSS 86.50 Plus (Італія). Речовини розділені на колонці J&W Agilent DB-624 (США).

Методики визначення метанолу і пропанолу-2 в субстанціях (згідно з ДФУ).

Метод А – парофазна газова хроматографія.

Приготування розчину внутрішнього стандарту, випробовуваного розчину і розчинів порівняння [2]:

1) Розчин внутрішнього стандарту: 1,0 мл пропанолу Р1 доводять водою Р до об'єму 100,0 мл. 1,0 мл отриманого розчину доводять водою Р до об'єму 20,0 мл.

2) Випробовуваний розчин: змішують 1,0 мл розчину внутрішнього стандарту і 4,0 мл випробовуваного препарату, доводять водою Р до об'єму 20,0 мл.

3) Розчин порівняння (а): змішують 1,0 мл метанолу Р2 і 1,0 мл пропанолу-2 Р2, доводять водою Р до об'єму 100,0 мл. 1,0 мл отриманого розчину доводять водою Р до об'єму 20,0 мл.

4) Розчин порівняння (б): 5,0 мл етанолу б/в Р доводять водою Р до об'єму 100,0 мл. 25,0 мл отриманого розчину доводять водою Р до об'єму 100,0 мл. 1,0 мл одержаного розчину доводять водою Р до об'єму 20,0 мл.

5) Розчин порівняння (с): змішують 1,0 мл розчину внутрішнього стандарту, 2,0 мл розчину порівняння (а) і 2,0 мл розчину порівняння (б) і доводять водою Р до об'єму 20,0 мл.

У віали для парофазного інжектора поміщають майже 5 мл приготованих розчинів, закривають септою та кришкою, герметизують.

Умови парофазної екстракції: проводять термостатування (врівноваження) проби при 85 °С протягом 20 хв.

Метод Б – газова хроматографія.

Приготування розчину внутрішнього стандарту, випробовуваного розчину та розчинів порівняння [2]:

1) Розчин внутрішнього стандарту: 1,0 мл пропанолу Р1 доводять водою Р до об'єму 100,0 мл.

2) Випробовуваний розчин: змішують 1,0 мл розчину внутрішнього стандарту та 4,0 мл випробовуваного препарату й доводять водою Р до об'єму 20,0 мл.

3) Розчин порівняння (а): змішують 1,0 мл метанолу Р2 і 1,0 мл пропанолу-2 Р2 і доводять водою Р до об'єму 100,0 мл. 1,0 мл отриманого розчину доводять водою Р до об'єму 20,0 мл.

4) Розчин порівняння (б): 1,0 мл етанолу б/в Р доводять водою Р до об'єму 50,0 мл.

5) Розчин порівняння (с): змішують 1,0 мл розчину внутрішнього стандарту, 2,0 мл розчину порівняння (а) і 1,0 мл розчину порівняння (б) і доводять водою Р до об'єму 20,0 мл.

Приготовані розчини поміщають у хроматографічні віали на 1,5 мл.

Зауважимо, що склад випробовуваного розчину та способ його приготування не відрізняється для обох методів. Завдяки цьому зручно порівнювати дані, які отримали під час аналізу за обома методами.

Результати

Вихідними даними для результатів дослідження є хроматограми, що отримали під час аналізу. Для демонстрації використані хроматограми, які одержали для ехінацеї настойки (рис. 1, 2).

Під час статистичного опрацювання даних одержали середнє значення, дисперсію та похибку значення. Коефіцієнт Стьюдента $t(0,95; 4)$ для здійснених вимірювань дорівнює 3,18. Результати наведені в таблиці 1 для методу А, в таблиці 2 – для методу Б.

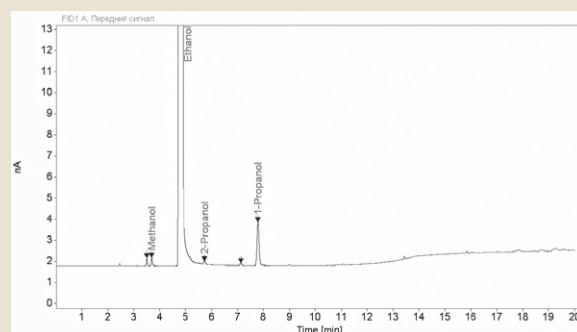


Рис. 1. Хроматограма випробовуваного розчину ехінацеї настойки, що отримана за методом А.

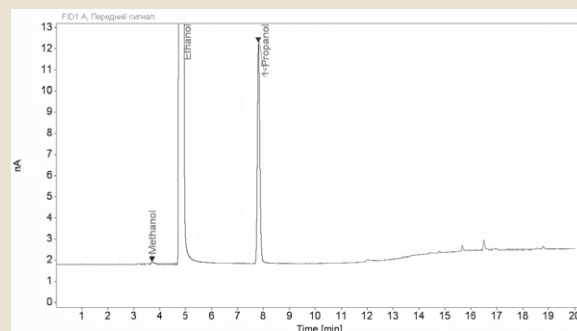


Рис. 2. Хроматограма випробовуваного розчину ехінацеї настойки, що отримана за методом Б.

Таблиця 1. Середні значення, дисперсія та похибка вмісту метанолу і пропанолу-2 в настоянках за методом А

Препарат	Параметр	Вміст метанолу	Вміст пропанолу-2
Ехінацеї настойка	Середнє значення	0,00509	0,00093
	Дисперсія	$7,48 \cdot 10^{-8}$	$0,12 \cdot 10^{-8}$
	Похибка	$11,9 \cdot 10^{-8}$	$0,19 \cdot 10^{-8}$
Глоду настойка	Середнє значення	0,00470	0,00190
	Дисперсія	$4,16 \cdot 10^{-8}$	$0,57 \cdot 10^{-8}$
	Похибка	$6,61 \cdot 10^{-8}$	$0,92 \cdot 10^{-8}$
Пустирника настойка	Середнє значення	0,00542	0,00318
	Дисперсія	$8,16 \cdot 10^{-8}$	$0,04 \cdot 10^{-8}$
	Похибка	$13,0 \cdot 10^{-8}$	$0,06 \cdot 10^{-8}$

Таблиця 2. Середні значення, дисперсія та похибка вмісту метанолу і пропанолу-2 в настоянках за методом Б

Препарат	Параметр	Вміст метанолу	Вміст пропанолу-2
Ехінацеї настойка	Середнє значення	0,00475	0
	Дисперсія	$2,56 \cdot 10^{-8}$	–
	Похибка	$4,06 \cdot 10^{-8}$	–
Глоду настойка	Середнє значення	0,00449	0
	Дисперсія	$11,2 \cdot 10^{-8}$	–
	Похибка	$17,9 \cdot 10^{-8}$	–
Пустирника настойка	Середнє значення	0,00511	0
	Дисперсія	$2,62 \cdot 10^{-8}$	–
	Похибка	$4,17 \cdot 10^{-8}$	–

Таблиця 3. Середні значення сигнал–шум для піка метанолу на хроматограмах, що отримані за методом А та за методом Б

Препарат	Метод А	Метод Б
Ехінацеї настойка	51	11
Глоду настойка	27	10
Пустирника настойка	40	12

Для підтвердження більшої чутливості методу А щодо методу Б перевірили показники сигнал–шум для піків метанолу на хроматограмах, що отримані за обома методами. Через те, що пропанол-2 відсутній на хроматограмах, які одержали за методом Б, значення сигнал–шум для піків цієї домішки не порівнювали.

Середні значення сигнал–шум, які отримали з хроматограм, наведені в *таблиці 3*.

Обговорення

Дані, що наведені в *таблицях 1 і 2*, демонструють: метанол і пропанол-2 містяться у пробах у концентраціях, які не перевищують допустиме значення, – 0,05 %. Вміст

метанолу в усіх об'єктах дослідження становив майже 0,005 %, що підтверджують дані, отримані як за методом А, так і за методом Б. За методом А вміст пропанолу-2 у пробах коливався від 0,001 % до 0,003 %. За методом Б пропанол-2 не виявили в жодній із проб. Це вказує на обмежену чутливість методу Б, в якому використовується звичайне введення проби в газовий хроматограф, порівняно з методом А – введення парової фази.

Дані, що наведені в *таблиці 3*, показують: значення сигнал–шум, отримані з хроматограм методу А, перевищують значення, одержані з хроматограм за методом Б. Сигнал–шум є одним з основних критеріїв чутливості хроматографічної системи. Відсутність піка пропанолу-2 на хроматограмах, які отримали за методом Б, підтверджує більшу чутливість методу А – парофазної газової хроматографії.

Висновки

1. Здійснили кількісне визначення вмісту метанолу й пропанолу-2 в настоянках та екстрактах із використанням парофазного інжектора (ДФУ, метод А) та за допомогою випаровування рідкої фази в інжекторі (газорідинна хроматографія; ДФУ, метод Б).

2. Отримали значення сигнал–шум для піка метанолу на хроматограмах досліджуваних розчинів за методами А та Б.

3. Виявили, що на хроматограмах випробовуваних розчинів, отриманих за методом Б, пік пропанолу-2 відсутній, а на хроматограмах, отриманих за методом А, цей пік є. Це дає змогу розрахувати його кількісний вміст у субстанції.

4. Встановили, що метод А має вищі значення відношення сигнал–шум на хроматограмах випробовуваних розчинів, ніж метод Б. Це визначає більшу чутливість методу А.

Перспективи подальших досліджень. Результати можуть бути використані під час аналізу лікарських засобів, а також впроваджені в роботу підприємств суд-медекспертизи, «Віола» тощо.

Фінансування

Робота виконана в рамках держбюджетної теми кафедри хімії Запорізького національного університету: «Створення біологічно активних речовин на основі S-заміщених ендогенних сульфуровмісних сполук» (номер державної реєстрації 0115U000763), д. фарм. н., професор Л. О. Омелянчик.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:

Панасенко Т. В., канд. фарм. наук, доцент каф. хімії, Запорізький національний університет, Україна.
Омелянчик Л. О., д-р фарм. наук, професор, декан біологічного факультету, Запорізький національний університет, Україна.
Кандибей Н. В., канд. фарм. наук, директор з якості, ПрАТ Фармацевтична фабрика «ВІОЛА», м. Запоріжжя, Україна.
Ярошенко А. І., маістр каф. хімії, Запорізький національний університет, старший лаборант газової хромато-мас-спектрометрії, каф. токсикологічної та неорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Панасенко Т. В., канд. фарм. наук, доцент каф. хімії, Запорозький національний університет, Україна.
Омельянчик Л. А., д-р фарм. наук, професор, декан біологічного факультета, Запорозький національний університет, Україна.
Кандыбей Н. В., канд. фарм. наук, директор по качеству, ЧАО Фармацевтическая фабрика «ВИОЛА», г. Запорожье, Украина.
Ярошенко А. И., магистр каф. хімії, Запорозький національний університет, старший лаборант газової хромато-масс-спектрометрии, каф. токсикологической и неорганической химии, Запорозький государственный медицинский университет, Украина.

Information about authors:

Panasenko T. V., PhD, Associate Professor, Department of Chemistry, Zaporizhzhia National University, Ukraine.
Omeliianchuk L. O., Dr.hab., Professor, Dean of Biology Faculty, Zaporizhzhia National University, Ukraine.
Kandybei N. V., PhD, Quality Director, Joint-Stock Company Pharmaceutical factory "VIOLA", Zaporizhzhia, Ukraine.
Yaroshenko A. I., Master of the Department of Chemistry, Zaporizhzhia National University, Head GC/MS Laboratory Assistant, Department of Toxicology and Inorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] Kraut J.A. Toxic Alcohol Ingestions: Clinical Features, Diagnosis, and Management / J.A. Kraut, I. Kurtz // *Clin J Am Soc Nephrol*. – 2008. – №3. – P. 208–225.
- [2] Державна Фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – [2-е вид.] – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т.1. – 1126 с.
- [3] HSS 86.50 Head Space Sampler: [brochure / developed by DANIGC specialists and engineers] – Milan : DANI Instruments, 2007. – 20 с.
- [4] Mochalski P. Quantification of Selected Volatile Organic Compounds in Human Urine by Gas Chromatography Selective Reagent Ionization Time of Flight Mass Spectrometry (GC-SRI-TOF-MS) Coupled With Head-Space Solid-Phase Microextraction (HS-SPME) / P. Mochalski, K. Unterkofler // *Analyst*. – 2016. – №141. – P. 4796–4803.
- [5] Sudhaker S. Effect of using Propanol as internal standard on quantitative determination of ethanol in different biological matrices by head space-Gas Chromatography-Flame Ionization Detector / S. Sudhaker, R. Jain // *Madrige J Anal sci instrum*. – 2016. – Vol. 1. – №1. – P. 1–3.
- [6] Wan Q. Determination of Acrylonitrile in Solid Waste by Automatic Headspace Gas Chromatography / Q. Wan, G. Gao, L. Zhang // *Procedia Environmental Sciences*. – 2016. – №31. – P. 241–246.
- [7] VOC Analysis in Headspace Air of Mesothelioma and Lung Cancer Cell Lines: a Comparative Literature Study / S. Lagniau, K. Lamote, K. Vermaelen, J.P. Van Meerbeeck // *European Respiratory Journal*. – 2016. – Vol. 48. – Issue 60.
- [8] Identification of microorganisms based on headspace analysis of volatile organic compounds by gas chromatography-mass spectrometry / A.W. Boots, A. Smolinska, J.B. Van Berkel et al. // *Journal of Breath Research*. – 2014. – Vol. 8. – Issue 2. – P. 027106.

References

- [1] Kraut, J. A., & Kurtz, I. (2008) Toxic Alcohol Ingestions: Clinical Features, Diagnosis, and Management. *Clin J Am Soc Nephrol*, 3, 208–225. doi: 10.2215/CJN.03220807.
- [2] Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv» (2014) *Derzhavna farmacopeia Ukrainy [State Pharmacopoeia of Ukraine]*. Vol. 1. Kharkiv. [in Ukrainian].
- [3] (2007) *HSS 86.50 Head Space Sampler: brochure*. Milan, DANI Instruments.
- [4] Mochalski, P., & Unterkofler, K. (2016) Quantification of Selected Volatile Organic Compounds in Human Urine by Gas Chromatography Selective Reagent Ionization Time of Flight Mass Spectrometry (GC-SRI-TOF-MS) Coupled With Head-Space Solid-Phase Microextraction (HS-SPME). *Analyst*, 141, 4796–4803. doi: 10.1039/c6an00825a.
- [5] Sudhaker, S., & Jain, R. (2016) Effect of using Propanol as internal standard on quantitative determination of ethanol in different biological matrices by head space-Gas Chromatography-Flame Ionization Detector. *Madrige J Anal sci instrum*, 1(1), 1–3. doi: 10.18689/mjai.2016-101.
- [6] Wan, Q., Gao, G., & Zhang, L. (2016) Determination of acrylonitrile in solid waste by automatic headspace gas chromatography. *Procedia Environmental Sciences*, 31, 241–246. doi: 10.1016/j.proenv.2016.02.032.
- [7] Lagniau, S., Lamote, K., Vermaelen, K., & Van Meerbeeck, J. P. (2016) VOC analysis in headspace air of mesothelioma and lung cancer cell lines: A comparative literature study. *European Respiratory Journal*, 48(60).
- [8] Boots, A. W., Smolinska, A., van Berkel, J. J., Fijten, R. R., Stobberingh, E. E., Boumans, M. L., et al. (2014) Identification of microorganisms based on headspace analysis of volatile organic compounds by gas chromatography-mass spectrometry. *Journal of breath research*, 8(2), 027106. doi: 10.1088/1752-7155/8/2/027106.